

Patch s containing 1,2,3,4-tetrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphthalenamine for transdermal treatment of irritable bowel syndrome

Patent Number: FR2792529
Publication date: 2000-10-27
Inventor(s): GUIMBERT BEATRICE; MOREAU JACQUES PIERRE; PELLET MARC
Applicant(s): SOD CONSEILS RECH APPLIC (FR)
Requested Patent: ☒ [FR2792529](#)
Application Number: FR19990005268 19990426
Priority Number(s): FR19990005268 19990426
IPC Classification: A61K31/42; A61K9/70; A61P1/00
EC Classification: [A61K9/70E](#), [A61K31/42](#)
Equivalents: AU4304400, CA2370581, ☐ [EP1173173](#) (WO0064444), JP2002542290T, ☐ [WO0064444](#)

Abstract

Compositions for topical administration containing a 2-isoxazole-8-amino tetraline derivative in one or more pharmaceutical excipients. The tetraline derivative is preferably 1,2,3,4-tetrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphthalenamine. The compositions may also contain a transdermal absorption promoter, such as ethanol, 1,3-butane diol, polyethylene glycols, aliphatic esters, surfactants and amphiphilic materials.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : 2 792 529
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑳ N° d'enregistrement national : 99 05268

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/42, A 61 K 9/70, A 61 P 1/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 26.04.99.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.10.00 Bulletin 00/43.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

⑦② Inventeur(s) : MOREAU JACQUES PIERRE, GUIM-
BERT BEATRICE et PELLET MARC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : SOCIETE DE CONSEILS ADMINIS-
TRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

⑤④ NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES DERIVES DE 2-ISOXAZOLE-8-AMINOTETRALINES.

⑤⑦ L'invention a pour objet des nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés de 2-isoxazoles-8-aminotétralines. Elle concerne notamment des compositions sous forme de patch, lequel comprend un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, et en particulier de la 1, 2, 3, 4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl) -N, N-diisopropyl-2-naphtalénamine en quantité thérapeutiquement efficace. Elle concerne aussi l'utilisation d'un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, et en particulier de la 1, 2, 3, 4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl) -N, N-diisopropyl-2-naphtalénamine, pour fabriquer un médicament permettant une administration transdermale, notamment dans le traitement du syndrome du colon irritable.

Equivale à :
AU 430440A1
EP 1173173A1
WO 00/04444A1

FR 2 792 529 - A1



1

**Nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant des
dérivés de 2-isoxazole-8-aminotétralines**

La présente invention concerne des nouvelles compositions pharmaceutiques comprenant des dérivés de 2-isoxazoles-8-aminotétralines.

Des dérivés de 2-isoxazoles-8-aminotétralines et leur utilisation en tant que médicaments ont notamment été décrits par Eli Lilly dans les demandes de brevet européen EP 385 658 et EP 471 515, ainsi que dans le brevet européen EP 498 590 qui décrit en particulier la
5 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine. L'utilisation de ces composés pour traiter le syndrome du colon irritable ("*irritable bowel syndrome*" en anglais) a par ailleurs été décrite dans la demande de brevet européen EP 579 507.

Cependant, aucun de ces brevets ne décrit l'administration de ces produits par voie
10 transdermique.

Or la demanderesse vient de découvrir à présent que l'on pouvait utiliser des compositions pour une administration topique comportant un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline. En particulier, elle a mis au point un système de polymère adhésif (ou "patch", terme d'origine anglaise) comportant dans sa structure ledit dérivé de
15 2-isoxazole-8-aminotétraline.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique matricielle ou réservoir pour une administration par voie topique comprenant au moins un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline en quantité thérapeutiquement efficace et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

20 Par dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, on entend en particulier tous ceux qui ont été décrits dans les brevets cités précédemment. Ledit dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline peut se présenter sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition
25 d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate,

succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se
5 référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

De préférence, le dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline sera sous forme d'une base libre.

Différentes formes de matrices ou de réservoirs pourront être employées. Celles-ci comprennent en particulier les crèmes, les émulsions, les gels ou encore les substances gélifiables à l'air. De préférence, on utilisera un patch qui comportera en sa matrice le
10 dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline. Ledit patch pourra se présenter sous différentes formes : réservoir ; matrice sur polymère adhésif ; patch DIA (i.e. "Drug In Adhesive" en anglais), autrement dit patch sous forme d'une simple couche polymère adhésive dans laquelle le principe actif est réparti ; ou enfin patch multilamellaire. Ces diverses formes de patch sont notamment décrites dans l'ouvrage de référence suivant : *Technology*
15 *Advances in drug Delivery*, PJB Publications Ltd., p. 85-100 (1998). Lorsque la composition est sous forme de patch, on préférera la forme dite DIA.

Les excipients peuvent être des polymères ou copolymères ou bien simplement des monomères. De préférence, la composition incorporera des polymères ou copolymères adhésifs tels des élastomères du type polyéthylènevinylacétate (EVA), des polymères ou
20 copolymères à base de styrène, du polyisobutylène ou des polymères ou copolymères acryliques, et en particulier des copolymères méthacryliques.

Les compositions topiques selon l'invention peuvent en outre comprendre d'autres excipients afin de faciliter le passage transdermique du dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, autrement dit des promoteurs d'absorption transdermique, et notamment
25 des alcools ou polyols comme l'éthanol, le 1,3-butanediol, les polyéthylèneglycols (PEG), les esters d'acides gras, notamment les triglycérides des acides caprylique et caprique et en particulier le Miglyol® (Hüls, Marl, Allemagne), ou d'autres tensioactifs ou substances amphiphiles connues de l'homme du métier. Parmi les promoteurs d'absorption transdermique, on préférera l'éthanol ou les esters d'acides gras
30 comme le Miglyol®.

Parmi les dérivés de 2-isoxazole-8-aminotétraline, on préférera tout particulièrement la 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine.

La préparation des dérivés de 2-isoxazole-8-aminotétraline, et en particulier de la 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine, est décrite dans
35 les brevets ou demandes de brevet EP 385 658, EP 471 515, EP 498 590 et EP 579 507.

Ces composés peuvent être salifiés si nécessaire selon les méthodes habituelles connues de l'homme du métier.

Une composition pharmaceutique topique selon l'invention comprendra entre 5 et 80 mg, et de préférence entre 5 et 50 mg, de dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline. Cette dose
5 permettrait d'assurer le traitement journalier d'un patient, mais c'est au médecin traitant qu'il reviendra en définitive de décider de la fréquence d'application.

Enfin, afin d'assurer un taux de passage transdermique optimal, le pH de la composition pharmaceutique topique selon l'invention sera de préférence compris entre 7 et 9,5, et plus préférentiellement entre 8 et 9,5.

10 L'invention concerne aussi l'utilisation d'un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, et en particulier de la 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine, pour fabriquer un médicament permettant une administration transdermale, notamment dans le traitement du syndrome du colon irritable.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et
15 scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

L'exemple ci-après est présenté pour illustrer les compositions pharmaceutiques décrites
20 ci-dessus et ne doit en aucun cas être considéré comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLE 1

Un patch destiné à l'administration transdermale de 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine a été préparé à partir de copolymère de méthacrylate
25 et d'ammonioalkyle selon le mode opératoire décrit ci-après.

On mélange 20 g d'acétone, 2 g d'alcool isopropylique et 11 g d'éthanol dans un récipient. Le mélange est agité et 39 g d'EUDRAGIT® E 100 (fournisseur : Röhm GmbH, Darmstadt, Allemagne) sont ajoutés par petites portions et à intervalles réguliers sur une période d'une heure et demie, l'agitation étant suffisamment
30 importante pour que l'EUDRAGIT® E 100 ne se dépose pas. On ajoute ensuite 19 g de citrate de tributylacétyle et on agite encore pendant 20 minutes. 20 g de 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine (préparée comme

décrit dans le brevet européen EP 498 590) sont ajoutés en plusieurs fois, l'agitation étant maintenue durant 30 minutes. Enfin, tout en agitant puissamment le mélange, on ajoute en plusieurs portions 1,5 g d'acide succinique et on maintient l'agitation durant encore 20 minutes.

- 5 La solution obtenue est ensuite étalée à raison de 100 g/m² sur une feuille porteuse (15 µm d'épaisseur, Revtrans MN, Tricon GmbH, Freiburg-im-Breisgau, Allemagne). On sèche la couche de polymère pendant 10 minutes avec un flux de 1500 m³/h d'air à 60 °C (recyclage avec 80 m³/h d'échappement).

- 10 Le polymère obtenu peut ensuite être découpé pour former des patches d'une surface d'approximativement 15 cm², utilisables pour dispenser une dose journalière.

EXEMPLE 2

- 15 Un patch destiné à l'administration transdermale de 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine a été préparé à partir de copolymère de méthacrylate et d'ammonioalkyle selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1, excepté que l'on a ajouté par portions 10 g de Miglyol[®] 812 (Hüls, Marl, Allemagne) entre l'ajout de 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine et l'ajout d'acide succinique et qu'après cette addition de Miglyol[®] 812, le mélange a été agité pendant 20 minutes supplémentaires.

Revendications

1. Composition pharmaceutique matricielle ou réservoir pour une administration par voie topique comprenant au moins un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline en quantité thérapeutiquement efficace et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 5 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'au moins un des excipients pharmaceutiquement acceptables est un polymère ou un copolymère.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un patch.
- 10 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le patch se présente sous la forme d'une simple couche polymère adhésive dans laquelle le dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline est réparti.
5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline est la 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine.
- 15 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un promoteur d'absorption transdermique.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le promoteur d'absorption transdermique est choisi parmi le groupe composé des alcools, en particulier l'éthanol, des polyols comme le 1,3-butanediol et les polyéthylèneglycols (PEG), les esters d'acides gras, notamment les triglycérides des acides caprylique et caprique et en
20 particulier le Miglyol, ainsi que d'autres tensioactifs ou substances amphiphiles.
8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle entre 5 et 80 mg, et de préférence entre 5 et 50 mg, de dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline.
- 25 9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que son pH est compris entre 8 et 9,5.
10. Utilisation d'un dérivé de 2-isoxazole-8-aminotétraline, et en particulier de la 1,2,3,4-tétrahydro-8-(5-isoxazolyl)-N,N-diisopropyl-2-naphtalèneamine, pour fabriquer un médicament permettant une administration transdermale.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2792529
N° d'enregistrement
national

FA 573390
FR 9905268

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO 90 15047 A (UPJOHN) 13 décembre 1990 (1990-12-13) * revendications 1,8,29 * ---	1-10
A	WO 99 13879 A (SYNTHELABO) 25 mars 1999 (1999-03-25) * revendications 1-3,7,13-16 * * page 9, ligne 4 - ligne 15 * ---	1-10
A	EP 0 565 274 A (ELI LILLY) 13 octobre 1993 (1993-10-13) * revendications 1,4,12,17,18 * * page 3, ligne 21 - ligne 41 * ---	1-10
A,D	EP 0 579 507 A (ELI LILLY) 19 janvier 1994 (1994-01-19) * revendications 1,10,11 * ---	1-10
A,D	EP 0 498 590 A (ELI LILLY) 12 août 1992 (1992-08-12) * revendications 1,8-10,12 * * page 27, ligne 1 - ligne 25 * -----	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 janvier 2000		Scarponi, U
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P4C13)